

# 新概念疫苗佐剂为疫苗技术“换芯”

●本报记者 朱汉斌

近日,《自然》在线发表了中山大学附属第一医院(以下简称中山一院)研究员王骥团队与合作者的最新成果。他们提出了全新的疫苗佐剂设计思路,开发出全球首个具有引导抗原靶向内质网功能的新型疫苗佐剂 SABER,为疫苗研发开辟了新路径。

“与传统佐剂不同,SABER 具有双重功能。”论文通讯作者王骥向记者介绍,一方面,它能将抗原靶向内质网,加速抗原交叉递呈;另一方面,可通过激活干扰素刺激基因(STING)蛋白激活抗原递呈细胞,从而显著提升疫苗诱导表达 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫反应的能力,为未来疫苗研发搭建了全新技术平台。

该技术已获国家发明专利授权。《自然》杂志审稿人对这一双功能佐剂分子给予了高度评价,认为它“是一个创新概念,非常有趣并很有前景,有临床转化的可能性”。

## 疫苗领域的“最后一公里”

CD8<sup>+</sup>T 细胞是杀伤肿瘤的主力军,在肿瘤疫苗中,诱导其免疫反应至关重要。

2020年,王骥团队在《科学》发表的研究表明,通过诱导强有力的 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫反应,可以增强疫苗防护突变病原体的能力。但 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫反应诱导不足,一直是疫苗领域的难题之一。

王骥指出,上述问题的难点在于抗原交叉递呈过程的复杂性与低效率。交叉递呈主要发生在树突状细胞(DC)中,需经历抗原从细胞外被摄取、转运至细胞质、最终抵达内质网并装载到 MHC-I 分子上等步骤。在传统疫苗

中,抗原进入细胞后如无头苍蝇般分散在细胞质各处,无法有效富集到内质网附近,而这“最后一公里”是影响交叉递呈的关键限速步骤。因此,找到一个能将抗原精准递送到内质网的“导航仪”至关重要,这需要免疫学、化学、材料学等多学科的协同创新。

为了破解这一难题,王骥组建了一支多学科交叉研究团队。经过一次次头脑风暴,他们逐渐有了思路:或许可以利用能够结合内质网上蛋白的高亲和力和小分子。

基于多年在 STING 研究中积累的经验,王骥判断内质网上的 STING 蛋白可能是突破口。

## 为疫苗研发带来新思路

团队创新性提出以位于内质网的跨膜蛋白 STING 为靶点,利用 STING 激动剂偶联抗原多肽,探索其是否能在激活 STING 的同时将抗原多肽精准递送至内质网。论文共同第一作者、中山一院副研究员王夏峰分析、改造、筛选了多个家族的 STING 激动剂,最终得到一类高亲和力的内质网靶向分子——SABER。

在研究过程中,体外细胞实验进展顺利,成功证实了 SABER 分子能够强化抗原交叉递呈功能,并促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增殖。但在随后的动物实验中,团队遭遇挑战。

“我们当时发现,寻找一个合适的体内递送策略极为困难。”王夏峰表示。

由于 SABER-多肽偶联物的体积较大,导致进入细胞的效率不高。王骥建议将偶联物封装于某些用于药物递送的载体材料中,以提升细胞层面的递

送效率。然而,研究团队缺乏合成载体材料的经验和相关设备。得知课题组的诉求,医院很快为其专门购置了包载药物所需的微流控设备。

随后,研究团队投入了一年多的时间探索实验条件,在动物实验中尝试不同的封装材料和配方,以检验有效性。他们最终选定了安全有效的脂质纳米粒载体配方和工艺,并在动物实验中获得可稳定重复的阳性结果。

在研究中,团队证明了 SABER 可以提升 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫反应,其能力优于现有主要佐剂 5 倍以上。在多种肿瘤和传染病疫苗动物模型中,SABER 均展现出优异的预防和治疗效果。在肿瘤新抗原疫苗中,其效果显著强于临床研究中普遍采用的 Poly I:C 佐剂,可有效治疗对免疫治疗抵抗的肿瘤。

而基于 SABER 技术的新病毒多肽疫苗可将变异毒株的病毒载量降至 1/100。SABER 不但能够提升细胞免疫,还拥有与现有主要佐剂相当甚至更高的增强体液免疫反应的能力,可以有效增强交叉保护中和抗体的诱导。

“该成果不仅实现了抗原高效递送至内质网,还通过激活 STING 蛋白,聚集抗原加工所需的关键元件,大幅提升了抗原交叉递呈效率,将 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫反应的诱导提升到了非常高的水平。”王骥表示,该成果为疫苗研发领域带来了新的思路与技术,有望进一步提升肿瘤疫苗疗效和传染病疫苗防护广谱性。

## 有望攻克疫苗效力难题

如果将疫苗比作一台精密的机器,那么佐剂就是这台机器的核心部件——

芯片。先进的佐剂就像高性能芯片一样,能够为疫苗提供强大支持,使其在面对各种病原时都能发挥出最佳效果。

王骥团队在疫苗研究领域深耕多年,始终聚焦于疫苗佐剂及精准递送技术,旨在有效激发高水平 CD8<sup>+</sup>T 细胞免疫反应,从而增强疫苗的效能和广谱性。在先前的研究中,包括王骥团队在内的众多学者,主要集中在抗原靶向组织及细胞层面的“宏观”递送策略上。

论文共同通讯作者、复旦大学研究员陆路指出,以往的研究仅限于将旅客送达旅游目的地山脚下。然而,对于效率低下的抗原向内质网递送的“最后一公里”,却鲜有人关注。

“SABER 正是为突破疫苗效力所面临的重大瓶颈而设计的关键分子。SABER 技术增强抗原交叉递呈功能,犹如通过缆车将旅客直接送达山顶,避免了复杂且劳累的爬山过程,迅速且高效。”陆路说。

该研究中,动物实验的阳性结果表明其有可能应用于人类疫苗。王骥团队期望借助这一新型疫苗佐剂分子,革新疫苗技术平台,实现肿瘤及传染病疫苗的及时、便捷合成,并确保应用的有效性和高效性。

据介绍,通过进一步优化,SABER 有望在实际的临床应用中验证这一新型疫苗佐剂策略。对于王骥而言,科研的最终目标是转化落地,解决临床上的实际问题,是中山一院做基础研究的初心。

“我们希望通过临床与基础研究的深度融合,为医疗领域带来技术进步。”王骥如是说。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08758-w>

# AI 显微镜拍下 15 种细胞结构“全家福”

本报讯 宁波东方理工大学讲席教授金大勇课题组、助理教授张昊课题组与合作者,融合人工智能(AI)和“光学指纹”,首次实现活细胞内 15 种亚细胞结构的同步动态观测,突破了传统细胞全景成像的通道数量上限,为生命活动机制研究提供了重要

观测工具。相关研究成果日前发表于《自然-通讯》。

如果把活细胞比作精密运转的微型工厂,细胞内各种细胞器就是各司其职的功能车间,显微成像则是实时监控系统。传统多色成像受限于光谱干扰和光毒性,难以同时观测超过 6 种细胞器的

协作过程,并且存在“高速度”和“多种类”不可兼得的技术瓶颈。

研究人员利用亲脂性探针尼罗红为所有膜结构细胞器统一染色,并借助转盘共聚焦显微镜捕获不同细胞器的独特光谱比率“指纹”,进而构建 Attention U-Net 深度神经网络,将超

分辨荧光图像和光谱比率图像作为双输入通道,结合细胞器特异性标记的真值数据训练模型,最终建立了可精准分割 15 种亚细胞结构的 AI 系统。

(温才妃 姚瑶)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41467-025-57877-5>